

Рекомендации по лечению системной красной волчанки.

Е.Л. Насонов, С.К.Соловьев по поручению группы экспертов АРР.

Диагноз системной красной волчанки должен быть обоснован наличием клинических проявлений и данными лабораторных исследований. Для подтверждения диагноза требуется не менее 4 из 11 критериев ACR, 1997 г. В случае включения пациента в клиническое исследование рекомендуется использовать диагностические критерии SLICC, 2012, согласно которым для установления диагноза СКВ должно быть 4 критерия, один из которых должен быть иммунологический (любой из: а-ДНК, АНФ, Sm, а-KL, С3, С4).

Для назначения адекватной терапии необходимо оценить тяжесть течения, активность и предварительный прогноз. Для выполнения этой задачи требуется квалифицированный врач-ревматолог имеющий опыт диагностики и лечения СКВ.

Общие рекомендации

1. Основная цель фармакотерапии СКВ – достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания (уровень доказательности С), а также снижение риска коморбидных заболеваний (уровень доказательности С).

Комментарий. Оценка эффекта терапии должна основываться на стандартизованных индексах: BILAG, SELENA-SLEDAI, SLEDAI2K, SRI, SFI включающих клинико-лабораторные признаки поражения внутренних органов и систем, также индекс глобальной оценки состояния пациента -GI

Поддержано рекомендациями АРР [1], EULAR [2], Национальных ассоциаций ревматологов [3-4].

2. Лечение пациентов с СКВ должно проводиться врачами-ревматологами (в виде исключения врач общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) с привлечением специалистов других медицинских специальностей (нефрологи, дерматологи, гематологи, кардиологи, невропатологи, психиатры и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента (уровень доказательности С).

Примечание. Достижение основной цели терапии у пациентов, находящихся под наблюдением ревматолога, лучше, чем у врача общей практики.

Поддержано рекомендациями EULAR [2], Национальных ассоциаций ревматологов [3-4] и АРР [1].

3. Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс, инсоляция, немотивированный прием медикаментов и др.), отказаться от курения, стремиться к поддержанию нормальной массы тела (**уровень доказательности С**).

Комментарий. По данным проспективных и ретроспективных исследований [5-12], у больных СКВ повышен риск развития интеркуррентных инфекций, атеросклероза, артериальной гипертензии, диабета, злокачественных заболеваний, что в значительной степени увеличивает летальность. Пациенты с повышенным риском подлежат наблюдению и обследованию совместно с профильными специалистами.

Поддержано рекомендациями APP [1], EULAR [2], ACR [4].

4. Основное место в лечении СКВ занимают глюкокортикоиды (ГК), цитостатики и аминохинолиновые препараты (**уровень доказательности А**).

5. Для лечения СКВ с невысокой степенью активности и без поражения жизненно-важных органов могут быть использованы низкие дозы ГК и/или аминохинолиновые препараты. НПВП используются в течение короткого времени и только у пациентов с низкой степенью вероятности развития побочных эффектов. При недостаточной эффективности ГК или с целью уменьшения дозы возможно назначение цитостатиков (азатиоприн, мофетил микофенолат или метотрексат), (**уровень доказательности А**). У больных СКВ с высокой иммунологической активностью (высокий уровень анти-ДНК, снижение С3 и С4 компонентов комплемента), без клинических признаков поражения почек и ЦНС рекомендуется применение анти-BLyS терапии (Бенлиста) по 10 мг/кг ежемесячно (рекомендации FDA, 2011 г.)

Комментарий. Невысокая степень активности СКВ обычно наблюдается у больных без признаков поражения почек и ЦНС, в клинической картине СКВ преобладает поражение кожи, суставов, серозных оболочек, синдром Рейно, трофические нарушения. Рекомендуемая ежедневная доза ГК не должна превышать 20-25 мг, плаквенил назначается в дозе 200-400 мг в день (**уровень доказательности С**). Пульс-терапия (инфузии 6- метилпреднизолона 3 дня по 500-1000 мг) назначается в случаях торпидного течения (**уровень доказательности С**).

Наряду с основными препаратами при показаниях могут быть использованы антибиотики, препараты крови, противовирусные и противогрибковые препараты, антикоагулянты, дезагреганты, мочегонные и гипотензивные препараты, статины. При поражении ЦНС могут назначаться седативные, противосудорожные и психотропные препараты.

Поддержано рекомендациями EULAR [2], ACR [4] и APP[1].

6. Поражение жизненно-важных органов при СКВ может привести к необратимой утрате функции и/или летальному исходу. Например, при нефрите, к развитию терминальной почечной недостаточности, при поражении сердца к тяжелой сердечной недостаточности, угроза жизни нередко наблюдается при поражении ЦНС, развитии альвеолита, анемии и тромбоцитопении. В случаях прогрессирующего течения СКВ, с высокой активностью и тяжелыми поражениями внутренних органов ГК назначаются в высоких (подавляющих) дозах [13-18]. Обычно применяется преднизолон внутрь в дозах 40-60 мг (или 0.5-1.0 мг\кг веса) (**уровень доказательности А**). При критических ситуациях или неэффективности назначения преднизолона внутрь применяются инфузии 6-метилпреднизолона (пульс-терапия 3 дня подряд по 15-20 мг\кг) (**уровень доказательности С**).

***Комментарий.** ГК гормоны в терапии СКВ занимают особое место и их назначение является обязательным при средней и высокой активности СКВ. Длительность терапии практически не ограничена и может продолжаться в течение многих лет. При достижении улучшения, снижения активности болезни - доза ГК может быть медленно уменьшена (обычно по 1 мг в 7-10 дней) до поддерживающей, которая варьирует в зависимости от течения болезни, поражения того или иного органа или системы, риска развития обострения, коморбидных заболеваний и осложнений. Препаратом выбора для системной или инфузионной терапии ГК является 6-метилпреднизолон. При длительном приеме ГК у больных необходимо контролировать и проводить профилактику остеопороза, сахарного диабета, атеросклероза, гиперлипидемии, артериальной гипертензии, поражения ЖКТ, катаракты, глаукомы. Рандомизированных исследований эффективности ГК при СКВ не проводилось (**уровень доказательности С**).*

Поддержано рекомендациями EULAR [2], Национальных ассоциаций ревматологов [3,4] и APP [1]

7. Цитостатики (цитостатические иммунодепрессанты) назначаются больным СКВ при прогрессирующем течении, высокой активности, сопровождающимся поражением жизненно-важных органов и систем [19-27]. Для индукционной терапии используется циклофосфан (ЦФ) или мофетила микофенолат (ММФ). ЦФ назначается при развитии волчаночного нефрита по 1000 мг внутривенно ежемесячно в течение 6 месяцев или по 500 мг каждые 2 недели, до 6 инфузий. ММФ назначается в дозе 2-3 г в день в течение 6 месяцев. ЦФ и ММФ применяются в комбинации с пульс-терапией 6-метилпреднизолоном и последующим назначением ГК внутрь в дозе 0.5-1.0 мг\кг (**уровень доказательности А**).

Индукционная терапия проводится в течение 3-6 месяцев. При достижении клинико-лабораторного эффекта цитостатики используются в качестве поддерживающей терапии: ММФ в дозах 1-2 г в день или азатиоприн 2 мг\кг в день в течение 6 месяцев. (**уровень доказательности А**). В отдельных случаях может быть использован циклоспорин.

***Комментарий.** Цитостатики являются важнейшим компонентом лечения СКВ, особенно при угрожающем течении с поражением почек, ЦНС, генерализованном васкулите, альвеолите. Назначение цитостатиков как в индукционной фазе, так при поддерживающей терапии должно находиться под постоянным контролем. При назначении этих препаратов высок риск развития бактериальных и вирусных инфекций, токсического гепатита, угнетения костномозгового кроветворения.*

Поддержано рекомендациями EULAR [2], Национальных ассоциаций ревматологов [3,4] и APP [1].

8. Лечение СКВ основными препаратами требует тщательного контроля и оценки эффективности терапии. При назначении высоких доз ГК и цитостатиков в индукционную фазу необходимо контролировать основные клинико-лабораторные показатели не реже 2 раз в месяц. При достижении эффекта и назначении поддерживающей терапии не реже чем 1 раз в 2 месяца. При достижении ремиссии 1 раз в год (**уровень доказательности С**).

***Примечание** необходимость последовательного контроля эффективности и безопасности терапии СКВ подтверждается в проспективных и ретроспективных исследованиях [28-32].*

Поддержано рекомендациями EULAR [2,31] и Национальных ассоциаций ревматологов [3,4] и APP [1].

Лечение волчаночного нефрита (ВН)

В настоящих рекомендациях ВН определяется соответственно критериям ACR (персистирующая протеинурия > 0,5 г\день, и\или : 5 эритроцитов, 5 лейкоцитов или цилиндров при отсутствии инфекции мочевых путей [34].

Дополнительно: данные нефробиопсии с подтверждением иммуннокомплексного нефрита. Биопсия почки, при отсутствии противопоказаний должна проводиться у всех пациентов СКВ с активным нефритом. Результаты биопсии должны оцениваться по классификации ISN\RPS [33,34], (**уровень доказательности А**).

Поддержано рекомендациями ACR [4], национальными рекомендациями [3] и APP [1]

9. Лечение ВН должно проводиться в соответствии с классификационным типом нефрита (33-35). При выявлении I или II класса назначение подавляющей иммуносупрессивной и ГК терапии не проводится (**уровень доказательности C**) При наличии III класса ВН (субэндотелиальные депозиты и пролиферативные изменения < 50% клубочков) требуется агрессивная терапия ГК и иммунодепрессантами. Класс V (субэпителиальные депозиты и утолщение мембран капилляров клубочков) при сочетании с III|IV классом, требуют терапии как III и IV класс. «Чистый V мембранозный класс ВН» рассматривается иначе, чем класс VI. Класс VI, склероз более 90% клубочков, требует подготовки к пересадке почки, а не иммуносупрессивной терапии. Классификационные разделы «А» и «С» указывают на степень хронизации и активности, при преобладании хронизации гистопатологических изменений незначительна вероятность ответа на иммуносупрессию.

10. При выявлении активного волчаночного нефрита, помимо основной терапии ГК и цитостатиками, должна назначаться дополнительная терапия:

Амнихинолиновые препараты (плаквенил) назначается в дозах от 200 до 400 мг в день, при отсутствии противопоказаний (**уровень доказательности C**);

При наличии протеинурии > 0,5г\24часа назначаются блокаторы ангиотензиновых рецепторов (**уровень доказательности A**);

При повышении уровня липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови ≥ 100 мг\дл рекомендуется назначение статинов (**уровень доказательности C**)

***Комментарий:** рекомендация по целесообразности назначения плаквенила основана на данных проспективного контролируемого исследования, продемонстрировавшего уменьшение обострений СКВ при назначении гидроксихлорохина (ГХ). При назначении ГХ уменьшается индекс повреждения, включая повреждение почек и риск гиперкоагуляции (36-39). Блокаторы ангиотензиновых рецепторов снижают протеинурию на 30%, значительно уменьшают риск удвоения креатинина и развитие терминальной почечной недостаточности у больных с недиабетической нефропатией (40). Ангиотензин-конвертирующие ферменты и блокаторы рецепторов превосходят по эффективности блокаторы кальциевых каналов (41). Контроль уровня липопротеидов низкой плотности обеспечивает снижение риска развития сердечнососудистых осложнений (42).*

Поддержано рекомендациями ACR [4] и Национальных ассоциаций ревматологов [3]

11. Рекомендации по индукционной терапии ВН III|IV класса.

С целью подавления активности ВН обязательным компонентом индукционной терапии являются ЦФ и ММФ (**уровень доказательности A**). Иммуносупрессивная терапия

назначается в комбинации с 3-х дневной пульс терапией 6-метилпреднизолоном (по 1000 мг в день) и последующим назначением ГК внутрь в дозах 0.5-1.0 мг\кг в день, снижение дозы при достижении эффекта (**уровень доказательности С**).

ММФ: назначается в дозах 2-3 г в день в течение всего периода индукционной терапии (6 месяцев).

ЦФ: рекомендуется 2 режима назначения ЦФ при ВН:

1. ЦФ назначается в «низких дозах» по 500 мг внутривенно 1 раз в 2 недели, суммарно 6 доз, с последующим назначением Азатиоприна или ММФ внутрь (**уровень доказательности В**)
2. «Высокие дозы» - ЦФ внутривенно по 500-1000 мг/м² поверхности тела + 6 метилпреднизолон 1000 мг ежемесячно в течение 6 месяцев, затем назначается ММФ или Азатиоприн внутрь (**уровень доказательности А**). (39-41).

Комментарий. По данным метаанализа и мнения экспертов ММФ и ЦФ являются эквивалентными компонентами индукционной терапии (43-48). Долгосрочные исследования ММФ и ЦФ при ВН немногочисленны но демонстрируют высокую эффективность 3 г ММФ ежедневно в течение 6 месяцев с последующим назначением более низких доз в течение 3 лет (48). Выбор дозы ММФ зависит от клинико-морфологической картины заболевания, например при III классе нефрита без полулуний или при наличии протеинурии и стабильном уровне креатинина (при отсутствии данных биопсии почки), - приемлемой может быть доза ММФ в 2-3 г в день. При наличии III-IV класса с полулуниями, а также у больных с протеинурией и увеличением уровня креатинина в последние 1-3 месяца доза ММФ должна составлять 3 г в сутки. Оптимизация назначения ММФ может быть осуществлена заменой на микофеноловую кислоту или кишечнорастворимый микофенолат натрия, особенно при развитии тошноты и рвоты (49,50). Предыдущие исследования, проведенные Национальным Институтом Здоровья США подтверждают высокую эффективность «высоких доз» ЦФ, назначаемых ежемесячно 6 месяцев и далее ежеквартально в течение 2 лет. Такой режим лечения был более эффективен в отношении предотвращения обострения ВН, чем короткий 6-и месячный курс (51-55). В тоже время «короткие курсы» ЦФ, проводимые в течение 3-6 месяцев с последующим назначением Азатиоприна или ММФ также демонстрируют хорошие результаты (46). Рекомендации по использованию Пульс-терапии в качестве индукционной терапии ВН базируются прежде всего на мнении экспертов. Отсутствие конкретных рекомендаций по темпу снижения

дозы ГК объясняется разнообразием клинических проявлений ВН и внепочечных проявлений СКВ.

Поддержано рекомендациями EULAR [2] и Национальных ассоциаций ревматологов [3,4] и ACR [1].

12. Рекомендуется в большинстве случаев начинать индукционную терапию ЦФ или ММФ и не вносить серьезных корректив в лечение в течение 6 месяцев кроме изменения ежедневной дозы ГК. Коррекция терапии возможно при наличии убедительных доказательств ухудшения через 3 месяца от начала лечения: увеличение на 50% протеинурии или креатинина сыворотки крови (**уровень доказательности А**).

***Комментарий.** В нескольких исследованиях доказано, что не менее чем у 50% больных с тяжелым ВН через 6 месяцев после назначения индукционной терапии происходит улучшение «почечных» показателей, а число «ответчиков» увеличивается на 65-80% между 12 и 24 месяцами лечения (43,45,55).*

Поддержано рекомендациями EULAR [2] Национальных ассоциаций ревматологов [3,4] и ACR [1].

13. Сохранение детородной функции одна из наиболее серьезных проблем у молодых женщин с ВН. В этой связи рекомендуется назначать ММФ в качестве индукционной терапии у женщин, планирующих беременность, в связи с тем, что высокие дозы ЦФ могут привести к необратимому бесплодию (**уровень доказательности А для оценки гонадотоксичности**) [57].

Поддержано рекомендациями EULAR [2] и ACR [4]

14. Рекомендации по индукционной терапии у больных с IV или IVV классом ВН с наличием полулуний

Рекомендуется для достижения улучшения у пациентов с ВН данного класса проводить индукционную терапию с использованием ЦФ или ММФ (**уровень доказательности С**), а также начинать проведение Пульс-терапии 6-метилпреднизолоном и назначать ГК внутрь в дозах не менее 1 мг/кг/день.

***Комментарий.** Эксперты считают, что наличие полулуний указывает на неблагоприятный жизненный прогноз даже при своевременном проведении интенсивной индукционной терапии [58]. В одном из недавних исследований, проведенном в Китае, было показано, что при наличии ВН с полулуниями назначение ММФ в дозе 2 г/день не уступает по эффективности инфузиям высоких доз ЦФ [58,59].*

Поддержано рекомендациями EULAR [2] Национальных ассоциаций ревматологов [3,4] и ACR [1].

15. Рекомендации по индукционной терапии у больных с V классом «Мембранозным» ВН.

При подтверждении V «Мембранозного» класса ВН с массивной «нефротической» протеинурией рекомендуется назначать преднизолон (0.5 мг\кг\день) в комбинации с ММФ по 2-3 г в день (уровень доказательности А).

Комментарий : по данным ретроспективного анализа результатов длительной терапии пациентов с V классом ВН оказалось, что назначение ММФ в дозе 2-3 г в день в сочетании с преднизолоном (в среднем 27 мг\день), приводило через 6 месяцев от начала лечения к значительному снижению протеинурии более чем у 70% больных [60].

Поддержано рекомендациями EULAR [2] Национальных ассоциаций ревматологов [3,4] и ACR [1].

16. Рекомендации по назначению поддерживающей терапии больным ВН у которых достигнуто улучшение после проведения индукционной терапии

При достижении у больных с ВН хорошего клинико-лабораторного эффекта после проведения индукционной терапии, рекомендуется для поддержания результата и улучшения отдаленного прогноза назначение ММФ в дозе 2 г\день или Азатиоприна 2 мг\кг\день (уровень доказательности В)

Комментарий: Рекомендации основаны на данных двух последних масштабных исследований, проведенных в США, Китае, странах Азии, Европы и Южной Америки [54,61].

Поддержано рекомендациями EULAR [2] Национальных ассоциаций ревматологов [3,4] и ACR [1].

17. Рекомендации по изменению терапии у больных ВН не ответивших на индукционную терапию

В случаях, когда не достигнут положительный результат после проведения 6-и месячной индукционной терапии глюкокортикоидами + ЦФ или ММФ, рекомендуется переключение одного иммуносупрессивного препарата на другой, например с ММФ на ЦФ или наоборот в комбинации с 3-х дневной терапией пульс-терапией (**уровень доказательности С**). При переключении на ЦФ возможно использование как низких, так и высоких доз.

Эксперты считают, что в некоторых случаях при отсутствии эффекта одной или двух схем индукционной терапии с применением ЦФ\ММФ может быть использован Ритуксимаб [62,63], (**уровень доказательности С**).

***Комментарий:** эффективность Ритксимаба у больных ВН резистентным к индукционной терапии подтверждается в многочисленных пилотных исследованиях и описаниях случаев, однако применение анти В-клеточной терапии позиционируется как «средство последней надежды». Эффективность Ритуксимаба не подтверждена в двух рандомизированных исследованиях [64,65]*

Поддержано рекомендациями ACR [4]

18. Лечение ЛН при наличии беременности

При наличии беременности у женщин с ЛН рекомендуется несколько вариантов терапии. При отсутствии активности нефрита и внепочечных проявлений СКВ специальной терапии не требуется. При незначительной активности рекомендуется назначение аминохинолиновых препаратов (плаквенил)[66]. При выраженной активности ЛН и\или внепочечных проявлений болезни назначаются ГК в дозах, позволяющих контролировать течение болезни, если необходимо возможно добавление Азатиоприна[67] (**Уровень доказательности С**) .

***Комментарий:** следует иметь в виду, что высокие дозы ГК у больных СКВ с наличием беременности сопряжены с высоким риском развития артериальной гипертензии и сахарного диабета. ММФ, ЦФ, Циклоспорин и Метотрексат не назначаются из-за высокого риска развития тератогенного эффекта. Тератогенный эффект Азатиоприна в дозах не более 2 мг\кг считается минимальным [67]. Пациенткам с персистирующей высокой активностью ЛН, установленным или предполагаемым III\IV классом нефрита рекомендуется проведение кесарева сечения после 28 недель.*

Поддержано рекомендациями EULAR [2] и ACR [4]

19. Лечение поражения центральной нервной системы (ЦНС)

Психоневрологические проявления являются наименее изученными, и возможно, одними из самых распространенных проявлений СКВ. Только в 1999 г. эксперты ACR предложили классификацию и дефиниции 19 наиболее изученных проявлений поражения центральной и периферической нервной системы у больных СКВ [68]. Для подтверждения поражения ЦНС при СКВ необходимо привлекать специалистов неврологов и психиатров, проводить специальные исследования: ЭЭГ, МРТ головного и спинного мозга.

При развитии тяжелых, жизненно-угрожающих состояний при поражении ЦНС : судороги, поперечный миелит, неврит зрительного нерва, цереброваскулит рекомендуется незамедлительно начать проведение интенсивной терапии инфузии ЦФ по 1000-500 мг и – 6 метилпреднизолона по 1000 мг несколько дней подряд с последующим назначением ГК внутрь 0,5-1,0 мг\кг\день (**уровень доказательности С**). При развитии комы, сопора, прогрессирующего миелита, наличии высокого уровня А-ДНК и\или криоглобулинов в сыворотке крови показано применение плазмафереза, ежедневно или через день, с эксфузией 20-30 мл/кг веса плазмы (**уровень доказательности С**). Назначение внутривенного иммуноглобулина в дозах 0,5-1,0 г\кг рекомендуется после окончания процедур плазмафереза.

При отсутствии эффекта в течение первых 3-4 дней от начала интенсивной терапии эксперты рекомендуют назначать Ритуксимаб по 500-1000 мг еженедельно (максимальная суммарная доза 2000 мг) (**уровень доказательности С**).

***Комментарий:** до настоящего времени масштабных рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности терапевтических программ при поражении ЦНС при СКВ не проводилось. В первую очередь это связано с чрезвычайно широким полиморфизмом нейropsychиатрических проявлений при СКВ и сочетанием поражения ЦНС с нефритом, поражением кожи, легких, цитопениями и др. Однако в литературе имеется немало пилотных исследований и описаний случаев, в которых приводятся данные о высокой эффективности инфузий ЦФ и ГК при развитии поперечного миелита, судорожного синдрома, неврите зрительного нерва, нейропатии, психоза [69-72]. Единственное рандомизированное исследование продемонстрировало преимущество применения ударных доз ЦФ по сравнению с 6-МП[77]. Сообщается о высокой эффективности применения плазмафереза и внутривенного иммуноглобулина [73,74]. Рекомендации по применению Ритуксимаба при жизненно-угрожающем поражении ЦНС основаны на данных о высокой эффективности анти В-клеточной терапии у больных СКВ с развитием*

комы, каталепсии, поперечного миелита и психоза, при отсутствии эффекта от применения массивных доз ГК, ЦФ, иммуноглобулина и плазмафереза [75,76].

Поддержано АРР [1] и мнением экспертов.

Литература

1. Ревматология: Клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л. Насонова. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics Ann Rheum Dis 2008;67:195–205.
3. Dutch guidelines for diagnosis and therapy of proliferative lupus nephritis Neth J Med may 2012, 70, 4, 199-206
4. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis Arthritis Care & Research, vol. 64, No. 6, June 2012, pp 797–808
5. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. J Rheumatol 1995;22:1265–70.
6. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, et al. Mortality and causes of death of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. Scand J Rheumatol 1999;28:75–80.
7. Mok CC, Mak A, Chu WP, To CH, Wong SN. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of all age-groups. Medicine (Baltimore) 2005;84:218–24.
8. Hidalgo-Tenorio C, Jimenez-Alonso J, de Dios Luna J, Tallada M, Martinez-Brocal A, Sabio JM. Urinary tract infections and lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2004;63:431–7.
9. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. Arthritis Rheum 2003;48:3159–67.
10. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2003;349:2407–15.
11. Jimenez S, Garcia-Criado MA, Tassies D, Reverter JC, Cervera R, Gilabert MR, et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. Rheumatology (Oxford) 2005;44:756–61.
12. Bjornadal L, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekbom A. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964–95. J Rheumatol 2004;31:713–9.

13. Guillermo Ruiz-Irastorza; Alvaro Danza; Munther Khamashta. Glucocorticoid Use and Abuse in SLE Rheumatology. 2012;51(7):1145-1153
14. Boumpas DT, Austin HA III, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1. Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995;122:940–50.
15. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD002922.
16. Houssiau FA. *Acta Clin Belg*. Management of refractory systemic rheumatic diseases. 2003 Sep-Oct;58(5):314-7.
17. Badsha H, Edwards CJ. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2003 Jun;32(6):370-7.
18. Tseng CE, Buyon JP, Kim M, Belmont HM, Mackay M, Diamond B, Marder G, Rosenthal P, Haines K, Ilie V, Abramson SB. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Nov;54(11):3623-32.
19. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103–12.
20. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1076–84.
21. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219–28.
22. Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazalli R, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)* 2005;10:504–10.
23. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah PS. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2011;38:69–78.
24. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121–31.
25. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguin-Ortega L, Jara LJ, Fraga-Mouret A, Miranda-Limon JM, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64:620–5.

26. Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:1275–9.
27. Ginzler E, Sharon E, Diamond H, Kaplan D. Long-term maintenance therapy with azathioprine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1975;18:27–34.
28. Cindy H. Flower, Anselm J. M. Hennis, Matthew H. Liang Report of an international symposium on narrowing the Gap in the treatment and study of SLE worldwide: minimum best practices in the management and monitoring of moderate to severe SLE and improving outcomes in constrained environments. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2011 September; 4(3): 105–112.
29. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008 Feb;67(2):195-205.
30. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Cervera R et al. Development of quality indicators to evaluate the monitoring of SLE patients in routine clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2011 May;10(7):383-8. Epub 2011 Jan 9.
31. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, Cervera R et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1269-74. Epub 2009 Nov 5.
32. Mosca M, Bombardieri S. Disease-specific quality indicators, guidelines, and outcome measures in systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Nov-Dec;25(6 Suppl 47):107-13.
33. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65: 521–30.
34. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241–50.
35. Dooley MA, Aranow C, Ginzler EM. Review of ACR renal criteria in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:857–60.
36. Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150–4.
37. Fessler BJ, Alarcon GS, McGwin G Jr, Roseman J, Bastian HM, Friedman AW, et al, for the LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 2005;52:1473–80.

38. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, McGwin G Jr, Danila MI, Zhang J, Bastian HM, et al, for the LUMINA Study Group. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2009;61:830–9.
39. Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman DD, Urowitz M, et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010;62:863–8.
40. Mann JF, Bakris GL. Antihypertensive therapy and progression of nondiabetic chronic kidney disease in adults. 2011. URL: http://www.uptodate.com/contents/antihypertensivetherapy-and-progression-of-nondiabetic-chronic-kidneydisease-in-adults?source_see_link.
41. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2719–28.
42. McMahon M, Hahn BH, Skaggs BJ. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease: prediction and potential for therapeutic intervention. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7:227–41.
43. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103–12.
44. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1076–84.
45. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219–28.
46. Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazalli R, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)* 2005;10:504–10.
47. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah PS. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2011;38:69–78.
48. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al, for the ALMS Group. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Eng J Med* 2011;365:1886–95.

49. Hardinger KL, Hebbar S, Bloomer T, Murillo D. Adverse drug reaction driven immunosuppressive drug manipulations: a single-center comparison of enteric-coated mycophenolate sodium vs. mycophenolate mofetil. *Clin Transplant* 2008;22:555–61.
50. Martindale database, “Mycophenolate.” In: Micromedex 20.2011.
51. Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314:614–9.
52. Gourley MF, Austin HA III, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:549–57.
53. Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991;34:945–50.
54. Houssiau FA, D’Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:2083–9.
55. Mok CC, Ho CT, Chan KW, Lau CS, Wong RW. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthritis Rheum* 2002;46:1003–13.
56. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121–31.
57. Mersereau J, Dooley MA. Gonadal failure with cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: advances in fertility preservation. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36:99–108.
58. Yu F, Tan Y, Liu G, Wang SX, Zou WZ, Zhao MH. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney Int* 2009;76:307–17.
59. Tang Z, Yang G, Yu C, Yu Y, Wang J, Hu W, et al. Effects of mycophenolate mofetil for patients with crescentic lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)* 2008;13:702–7.
60. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, Solomons N, Siempos II, Appel GB. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int* 2010;77:152–60.

61. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al, for the ALMS Group. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Eng J Med* 2011;365:1886–95.
62. Jonsdottir T, Gunnarsson I, Mourao AF, Lu TY, van Vollenhoven RF, Isenberg D. Clinical improvements in proliferative vs membranous lupus nephritis following B-cell depletion: pooled data from two cohorts. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1502–4.
63. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French Auto-Immunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:2458–66.
64. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:222–33.
65. Rovin BH, Appel G, Furie R, Kamen D, Fervenza FC, Spindler A, et al. Effects of rituximab (RTX) on anti-dsDNA and C3 levels and relationship to response: results from the LUNAR Trial [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:406A.
66. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006;54:3640–7.
67. Gordon C. Pregnancy and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:359–79.
68. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42:599–608.
69. Sanna G, Bertolaccini ML, Mathieu A. Central nervous system lupus: a clinical approach to therapy. *Lupus* 2003;12:935–42.
70. Ramos PC, Mendez MJ, Ames PR, Khamashta MA, Hughes GR. Pulse cyclophosphamide in the treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:295–9.
71. Boumpas DT, Yamada H, Patronas NJ, Scott D, Klippel JH, Balow JE. Pulse cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus. *Q J Med* 1991;81:975–84.
72. Barile L, Lavalley C. Transverse myelitis in systemic lupus erythematosus—the effect of IV pulse methylprednisolone and cyclophosphamide. *J Rheumatol* 1992;19:370–2.
73. Schroeder JO, Euler HH. Treatment combining plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol* 1989;260:203–13.

74. Sherer Y, Levy Y, Langevitz P, Lorber M, Fabrizzi F, Shoenfeld Y. Successful treatment of systemic lupus erythematosus cerebritis with intravenous immunoglobulin. *Clin Rheumatol*1999;18:170–3.
75. Saito K, Nawata M, Nakayamada S, Tokunaga M, Tsukada J, Tanaka Y. Successful treatment with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) of life-threatening refractory systemic lupus erythematosus with renal and central nervous system involvement. *Lupus*2003;12:798–800.
76. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis.* 2007 Apr;66(4):470-5.
77. L Barile-Fabris, R Ariza-Andraca, L Olgúin-Ortega et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus